

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 120

DES ACCIDENTS

DE LA

VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE PAR L'ANATOXINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 11 Mars 1932

PAR

Frantz-Louis BAY

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à L'ISLE-SUR-SORGUE (Vaucluse), le 28 décembre 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur.....	Président.
		SABRAZÈS, professeur.....	Juges.
		AUBERTIN, agrégé.....	
		PIÉCHAUD, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 120

DES ACCIDENTS
DE LA
VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE
PAR L'ANATOXINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 11 Mars 1932

PAR

Frantz-Louis BAY

EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à L'ISLE-SUR-SORGUE (Vaucluse), le 28 décembre 1906.

Examineurs de la Thèse	}	MM. CRUCHET, professeur	<i>Président.</i>	
		SABRAZÈS, professeur	}	
		AUBERTIN, agrégé		<i>Juges.</i>
		PIÉCHAUD, agrégé		

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.	MANDOUL
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.	TEULIÈRES
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	CARLES.	Clinique gynécologique.	GUYOT.
Clinique d'accouchements.	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.	DELAUNAY.
Anatomie.	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.	PETGES.
Hygiène.	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	PORTMANN.
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale.	BELLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	SELLIER.
Pharmacie.	DUPOUY.	Clinique dentaire.	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale), MURATET (Anatomie pathologique), GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.	DUBECQ.	Chirurgie générale.	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.	FABRE.	id.	CHARRIÈR.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.	CREYX.	Obstétrique.	PERY.
id.	AUBERGIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE
Maladies mentales.	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.	PAPIN.	Puériculture.	FAUGÈRE.
Physiologie.	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements.	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie.	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.	CABANNES.		
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.			GOURDON.
id. Clinique dentaire.			DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE — A MA MERE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRERE

A MON FRERE

A MADEMOISELLE SIMONNE THIBON

Gage de ma très grande tendresse.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES CAMARADES :

JACQUES AIMEZ
ROBERT BEYRIE
JEAN CADENAT
RENÉ DELAGE
ANDRÉ DELAVALLADE
PIERRE DEPIERRIS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

AU DOCTEUR M. TRAISSAC

*Ancien interne des Hôpitaux,
Chef de clinique médicale infantile
à la Faculté de Bordeaux.*

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et, toujours accueillant et bienveillant, nous a prodigué ses conseils et ses encouragements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIECHAUD

*Médecin des Hôpitaux,
Chef de Laboratoire d'Hygiène à la Faculté,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille d'argent des épidémies,
Croix de guerre.*

Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance pour la bienveillante attention qu'il nous a toujours portée.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CRUCHET

*Professeur de clinique médicale des maladies des enfants
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse. Nous l'assurons de notre profonde gratitude.

DES ACCIDENTS

DE LA

VACCINATION ANTIDIPHTHÉRIQUE

PAR L'ANATOXINE

INTRODUCTION

La vaccination antidiphthérique a donné lieu à un grand nombre de travaux. Tour à tour, différentes méthodes de vaccination ont été préconisées. Certaines ont connu, surtout à l'étranger, un certain succès. Cependant elles ont été vite abandonnées, s'étant montrées à la fois dangereuses et peu pratiques.

A l'heure actuelle, on ne se sert dans tous les pays que de l'anatoxine de Ramon. Est-elle exempte de dangers? C'est ce que nous nous sommes efforcés d'élucider dans ce modeste travail.

Nous adopterons le plan suivant :

- I. — *Historique de la vaccination antidiphthérique.*
- II. — *L'anatoxine de Ramon.*

III. — *Résultats obtenus.*

IV. — *Réactions consécutives à la vaccination par l'anatoxine.*

V. — *Accidents de la vaccination par l'anatoxine.*

Conclusions.

Bibliographie.

HISTORIQUE

Avant 1894, date à laquelle Roux, Martin et Chaillou annonçaient au Congrès de Budapest la découverte du sérum antidiphtérique, le médecin était à peu près impuissant à vaincre la diphtérie dont il connaissait bien cependant, depuis Trousseau et Bretonneau, toutes les modalités cliniques. Il n'utilisait comme moyens de lutte que des procédés purement symptomatiques, parfois même illogiques : topiques irritants divers, cautérisations au fer rouge, purgatifs, saignée. Seule la trachéotomie donnait quelques résultats dans le traitement du croup.

Après la découverte du sérum, le pronostic de la diphtérie se trouve modifié. La mortalité globale de 35 p. 100 est abaissée à 16 p. 100 (statistique de Bayeux portant sur plus de 230.000 cas).

Le sérum immunise immédiatement et sûrement un sujet. Mais l'immunité, ainsi conférée, n'est que temporaire et ne dure en moyenne que trois ou quatre semaines. On ne peut donc pas compter sur lui pour une large prophylaxie de la diphtérie. Ses indications restent limitées : son usage est surtout indiqué lorsqu'il s'agit de parer à un danger immédiat, c'est-à-dire de mettre un groupe de sujets à l'abri de la contagion qui les menace d'une façon imminente. Le sérum est donc insuffisant au point de vue prophylactique. C'est pourquoi les recherches ont continué pour essayer de trouver un vaccin susceptible de créer chez l'homme une immunisation rigoureuse et durable non pas passive, mais active.

La diphtérie étant une toxémie et non une septicémie, c'est vers la découverte d'un vaccin antitoxique que furent orientées les recherches.

Dès 1902, Djergowski montre que, chez l'homme, les injections sous-cutanées, plusieurs fois répétées, de petites doses de toxine diluée provoquent l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum sanguin.

Blumeneau, en 1911, confirma ces résultats.

Mais ce n'est qu'avec les travaux de Behring que commence l'étude méthodique de la vaccination humaine. Il utilise un mélange de toxine-antitoxine diphtérique, contenant un léger excès de toxine, rigoureusement déterminé par les dosages et les inoculations au cobaye. Les injections de ce mélange se font à petites doses sous la peau, dans le derme et dans les muscles; mais pour vacciner il faut, par une série de petites injections (doses probatoires), tâter de la sensibilité du sujet, on détermine ainsi par ces injections probatoires les doses de vaccin à employer.

En 1914, deux auteurs américains, Park et Zinger, proposent pour la vaccination antidiphtérique un mélange à peu près semblable à celui de Behring contenant un peu moins de toxine en excès. Ils vaccinaient par trois injections sous-cutanées de 1 cc. chacune, pratiquées à une semaine d'intervalle.

Les vaccinations effectuées avec ces mélanges déterminent une augmentation du pouvoir antitoxique du sérum sanguin. Cependant ces méthodes de vaccination n'ont pas été très employées, car elles présentaient des dangers réels : des accidents mortels ont en effet été publiés; ils étaient dus à un excès de toxicité du mélange, soit par erreur de dosage, soit par dissociation du mélange toxine-antitoxine.

Renault et Lévy eurent recours en 1921 à une méthode différente : au lieu d'employer les mélanges toxine-antitoxine avec un excès de toxine, ils injectent un mélange avec excès d'antitoxine. Ce mélange était donc exempt du danger que présentaient les mélanges hyponeutralisés, à condition tou-

tefois d'être utilisé dès sa préparation, car il présentait l'inconvénient commun à tous les mélanges hyperneutralisés : l'instabilité. Aussi était-il peu pratique pour une vaccination qui doit nécessairement porter sur un nombre considérable d'individus.

Tel était l'état de la question, lorsque Ramon fit connaître, en 1923, l'anatoxine diphtérique.

II

L'ANATOXINE DIPHTERIQUE. — SES PROPRIETES

Ramon, en soumettant la toxine diphtérique à l'action combinée du formol et de la chaleur, obtint une substance nouvelle, qui conserve le pouvoir flocculant de la toxine, qui est dépourvue de toxicité et qui est douée du pouvoir d'engendrer l'immunité et la production d'antitoxine spécifique.

A ce dérivé de la toxine diphtérique il donna le nom d'anatoxine diphtérique, corps nouveau dont nous allons brièvement rappeler les propriétés.

Le premier caractère de l'anatoxine, qui la différencie nettement de la toxine, dont elle dérive, c'est son innocuité absolue pour les animaux les plus sensibles à cette toxine : Si on injecte plusieurs centimètres cubes d'anatoxine sous la peau de plusieurs cobayes, les cobayes ainsi injectés ne présentent aucun signe d'intoxication diphtérique, alors que moins de 1/700^e de centimètre cube de toxine aurait suffi pour tuer l'un d'eux.

Son deuxième caractère est son pouvoir immunisant. Injectée à des cobayes, elle leur confère le pouvoir de résister trois ou quatre semaines plus tard à des doses plusieurs fois mortelles de toxine.

Injectée à des chevaux, elle détermine quelques jours après l'apparition dans leur sérum sanguin d'antitoxine diphtérique. Si on répète les injections, on obtient en trente-cinq jours un sérum antidiphtérique aussi riche en antitoxine et doué des mêmes qualités thérapeutiques que le sérum préparé avec la toxine.

On peut déterminer la valeur antigène intrinsèque de l'ana-

toxine facilement, rapidement et d'une façon très précise à l'aide de la réaction de floculation.

En dehors de ces caractères fondamentaux : innocuité absolue pour les animaux les plus sensibles et pouvoir immunisant, l'anatoxine possède d'autres propriétés, qui ne sont pas sans intérêt.

Elle résiste au chauffage de 65 à 70 degrés. Elle résiste au temps et présente une stabilité parfaite tant au point de vue de sa complète innocuité que de sa valeur antigène intrinsèque et de son pouvoir immunisant chez l'animal.

Telles sont les propriétés de l'anatoxine diphtérique. « Sa préparation facile, ses propriétés bien définies, en particulier son innocuité, sa stabilité, sa valeur antigène intrinsèque, facilement dosable *in vitro* par la réaction de floculation, son pouvoir de donner rapidement aux animaux une immunité solide et durable vis-à-vis de l'intoxication diphtérique en faisaient un vaccin parfait, que, dès ses premières publications, Ramon proposait pour l'immunisation active de l'homme. »

III

RESULTATS DE LA VACCINATION ANTIDIPHTERIQUE PAR L'ANATOXINE

Les premiers essais d'immunisation active de l'homme furent entrepris sous la direction de L. Martin, à l'Hôpital de l'Institut Pasteur de Paris, par Dairé, Loiseau et Lafaille; à l'Hôpital du Val-de-Grâce, par Zoeller. Ils montrèrent qu'une faible dose d'anatoxine (0 cc. 5 à 1 cc.) détermine une augmentation rapide, souvent considérable, du pouvoir antitoxique du sérum. Ils dosaient ce pouvoir antitoxique par la méthode de Römer, avant et après la vaccination.

Chez les sujets présentant une réaction de Schick négative, c'est-à-dire ayant un commencement d'immunité, l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum est considérable. Chez les sujets présentant une réaction de Schick positive, c'est-à-dire sensibles à la diphtérie, l'augmentation du pouvoir antitoxique est moindre, mais encore très nette. Ces recherches leur montrèrent également que si parfois une seule injection d'anatoxine donne un résultat satisfaisant, dans la majorité des cas, surtout chez les sujets à Schick positif, il faut deux injections répétées à huit ou quinze jours d'intervalle pour obtenir une négativation de la réaction de Schick.

Après de nombreuses vaccinations, Martin, Loiseau et Lafaille établirent que le maximum d'immunité chez le plus grand nombre d'individus vaccinés et dans le minimum de temps peut être obtenu en adoptant la technique suivante :

« Injecter sous la peau des sujets à immuniser d'abord 1/2 cc. d'anatoxine, puis, trois semaines après, 1 cc. et enfin,

quinze jours après cette deuxième injection, en effectuer une troisième de 1 cc. 1/2.

La durée de l'immunité conférée par l'anatoxine est-elle une immunité durable? Il faut attendre encore de nombreuses années avant de pouvoir se prononcer. Cependant certains faits nous permettent de la juger telle.

Lereboullet et Joannon ont pu constater la persistance de réactions de Schick négatives chez 40 enfants d'un orphelinat vaccinés deux ans auparavant.

Martin, Loiseau et Lafaille rapportent que 91 enfants réceptifs (réactions de Schick positives) de l'école primaire de Vitry, vaccinés en 1926 par trois injections d'anatoxine et ayant présenté après ces dernières une réaction de Schick négative, étaient encore immunisés (réaction de Schick négative) après deux ans.

A l'Hôpital maritime de Berck, où la vaccination par l'anatoxine a été commencée en 1925, M. et G. Mozer ont pu retrouver 910 enfants vaccinés à des époques variables depuis cette date. Ils ont soumis ces enfants, fin 1929, à l'épreuve de Schick. Voici les résultats qu'ils communiquent :

250 vaccinés en 1925 : 9 réactions de Schick positives,
soit 3,6 p. 100;

162 vaccinés en 1926 : 7 réactions de Schick positives,
soit 4,3 p. 100;

498 vaccinés en 1927 : 25 réactions de Schick positives,
soit 5 p. 100,

soit une moyenne de 4,5 p. 100 de réactions de Schick positives et 95,5 p. 100 de réactions de Schick négatives chez des sujets vaccinés deux, trois ou quatre ans auparavant.

Ces pourcentages sont les mêmes que ceux obtenus lorsque l'épreuve de Schick est pratiquée quelques semaines seulement après l'injection d'anatoxine. « C'est donc bien la preuve que les sujets vaccinés gardent au minimum pendant quatre ans l'immunité spécifique acquise ou perfectionnée

grâce à l'anatoxine, immunité au moins suffisante pour que chez les vaccinés l'épreuve de Schick se révèle négative aussi bien après quatre ans que quelques semaines après la vaccination » (Ramon).

Ramon, désirant connaître le degré d'immunité que conservent les sujets vaccinés dans les années qui suivent la vaccination, a effectué avec le concours de MM. Debré, Mozer et de Mlle Pichot le dosage d'antitoxine dans le sérum de 105 sujets vaccinés.

Ils publient les résultats suivants :

Quatre vaccinés, c'est-à-dire 4 p. 100, ont un sérum dont la teneur en antitoxine est inférieure à $1/30$ d'unité antitoxique, ce qui, chez ces sujets, correspond à une réaction de Schick positive.

Sur 39 enfants vaccinés depuis plus de quatre ans, 1 seulement, soit 2,5 p. 100, a un sérum dont le taux antitoxique est inférieur à $1/30$ d'unité.

Enfin, en prenant comme base de valeur du sérum non plus une teneur en antitoxine égale à $1/30$ d'unité, mais une teneur en antitoxine égale à $1/10$ d'unité, on relève que le taux est atteint ou dépassé :

Chez 95 p. 100 des enfants vaccinés depuis plus de quatre ans;

Chez 95 p. 100 des enfants vaccinés depuis plus de trois ans;

Chez 89 p. 100 des enfants vaccinés depuis plus de deux ans;

Chez 82 p. 100 des enfants dont la vaccination remonte à un an.

Et Ramon conclut : « La comparaison de ces pourcentages divers montre de la façon la plus nette que pour le moins la richesse en antitoxine du sérum des sujets vaccinés ne diminue pas avec les années. »

D'après ces résultats, il semble bien que l'immunité conférée par l'anatoxine est une immunité stable et durable

Pour être fixé sur la véritable valeur pratique de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, pour être renseigné sur son efficacité en vue de la prophylaxie générale de la diphtérie, il convient de recueillir les indications qui nous sont fournies par l'étude de l'influence de la méthode sur la morbidité diphtérique.

Des essais d'immunisation par l'anatoxine ont été pratiqués par de nombreux expérimentateurs dans les milieux les plus divers et dans des circonstances très différentes. Les résultats obtenus sont incontestables.

A l'Institut des sourds et muets et des enfants arriérés d'Asnières, la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est pratiquée depuis 1925, de même qu'à l'orphelinat de Cempuis (Oise). Depuis cette époque, aucun cas de diphtérie n'a été signalé dans ces établissements.

Au pensionnat Saint-Nicolas, à Paris, comprenant 400 élèves et où de nombreux cas de diphtérie se produisaient, l'immunisation antidiphtérique préventive a été pratiquée. Un cas de diphtérie seulement a été signalé en 1927-1928 dans cet établissement chez un élève non vacciné et n'a produit aucun cas intérieur.

A Pessac-sur-Dordogne, petite commune du département de la Gironde, on avait observé :

27 cas de diphtérie en 1925;

21 cas de diphtérie en 1926;

5 cas de diphtérie en 1927, pendant le mois de janvier seulement.

Sur ces 53 cas, 8 furent mortels, 11 furent très graves, soit comme angine diphtérique, avec gangrène des amygdales, soit par les paralysies qui s'ensuivirent.

M. le professeur G. Dubreuil, directeur de l'Institut Pasteur de Bordeaux, chargé par le préfet de la Gironde de faire une enquête sur l'état sanitaire de la commune en question, conclut « que le foyer de contagion était à l'école et que le moyen de dissémination était représenté par les écoliers. »

Les mesures suivantes furent prises :

- 1° Licenciement des écoles;
- 2° Vaccination des écoliers à l'anatoxine.

La vaccination fut pratiquée le 24 février, le 17 mars et le 24 mars, et continuée occasionnellement par le médecin de la localité. Cette vaccination devenait efficace fin mars. Or, le dernier cas de diphtérie a été constaté fin mars. Depuis cette époque, aucun cas de diphtérie n'a été signalé, bien que cinq personnes qui ont eu des angines diphtériques soient restées porteurs de germes de nombreux mois après la vaccination.

M. le Professeur Dubreuil pense « que le licenciement de l'école a eu un heureux effet, mais que la vaccination qui suivit paraît avoir immunisé les sujets, puisque, malgré la présence de porteurs de germes, aucun cas nouveau ne s'est produit et l'épidémie a cessé brusquement ».

A Bordeaux, à l'Ecole départementale d'accouchements, à la suite de 5 cas d'angine diphtérique soignés à l'isolement de Pellegrin avec signes cliniques confirmés par l'examen bactériologique (7-14 nov. 1926, 18 mars, 30 avril, 20 mai 1927), on décide de procéder à la vaccination des élèves par l'anatoxine de Ramon.

La vaccination préventive est commencée le 4 juin. 54 élèves sont vaccinées : 29 élèves de première année; 25 élèves de deuxième année.

Arrêt de l'épidémie.

Pendant l'année scolaire 1927-1928, reprise de l'épidémie; en décembre 1927, 3 cas soignés à l'isolement de Pellegrin (élèves de première année nouvellement arrivées, 2-9-10 déc. 1927). Aucun cas chez les élèves de deuxième année, vaccinées l'année précédente.

La vaccination est commencée le 22 décembre. Arrêt de l'épidémie.

Après trois ans de vaccination, à l'Hôpital maritime de

Berck par l'anatoxine de Ramon, MM. Marius Mozer, G. Mozer et E. Coffino publient les résultats obtenus :

L'Hôpital maritime de Berck comprend 44.000 enfants. Pendant les trente-cinq mois qui ont précédé la vaccination antidiphtérique, on a observé 137 cas de diphtérie, dont 12 ont été mortels.

La vaccination par l'anatoxine est entreprise en décembre 1925. On a vacciné 2.496 enfants. Pendant les trente-quatre mois qui ont suivi la vaccination, il y eut 36 cas de diphtérie :

16 avec un décès chez des non-vaccinés;

11 chez des enfants n'ayant reçu que deux doses d'anatoxine;

9 seulement chez les enfants ayant reçu le nombre réglementaire d'injections depuis plus de deux mois. Parmi ces 9, l'un d'eux avait reçu la dernière dose d'anatoxine depuis plus d'un an. Il a fait une angine diphtérique très légère, ne nécessitant pas l'emploi du sérum.

A Bordeaux, dès 1927, des essais en grand de vaccination antidiphtérique ont été entrepris :

A l'Hôpital suburbain de Bordeaux-Meusat, qui comprend un pavillon d'anormaux dirigé par M. le Professeur Cruchet et un pavillon d'orthopédie confié au Docteur E. Papin, on a pratiqué la vaccination de tous les enfants dès la fin de l'année 1927. A l'heure actuelle, on a fait 350 vaccinations et l'on n'a eu que trois enfants qui ont eu une atteinte de diphtérie après avoir reçu les trois injections d'anatoxine.

Ces angines diphtériques se sont produites : une deux mois après la dernière injection d'anatoxine, les deux autres un an après environ. Elles ont toutes nécessité l'emploi de sérum.

A la clinique médicale infantile, la vaccination fut organisée de la façon suivante en octobre 1927 :

1° On vaccine tous les enfants hospitalisés. Quand les enfants ne restent pas six semaines à l'hôpital, ce qui repré-

sente le temps des trois vaccinations, on les fait revenir un jeudi pour pratiquer les vaccinations qui restent à faire.

2° On vaccine aussi les enfants hospitalisés au pavillon de la diphtérie.

3° On vaccine enfin les enfants menacés directement par la diphtérie qui sont amenés spontanément par leurs parents ou adressés par leur médecin.

Il n'a été signalé aucun cas de diphtérie chez les enfants vaccinés à la Clinique médicale infantile.

En résumé, la vaccination par l'anatoxine ne connaît qu'une très faible proportion d'insuccès, qui s'observent dans tous les procédés d'immunisation et concernent exclusivement ce minimum irréductible de sujets réfractaires à toute immunisation.

IV

REACTIONS CONSECUTIVES A LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE

La vaccination par l'anatoxine donne lieu assez fréquemment à des réactions qui ordinairement sont légères, exceptionnellement importantes.

Ce sont des réactions locales ou générales.

La réaction locale est caractérisée le plus souvent par une rougeur, par un léger empâtement œdémateux un peu sensible de 6 à 8 centimètres de diamètre au niveau de l'injection. Apparaissant de douze à vingt-quatre heures après la piqûre, elle s'efface en trois ou quatre jours sans laisser de traces. On observe très rarement une réaction intense avec un placard phlegmoneux large comme la main, ecchymotique au centre, douloureux, qui s'atténue au bout d'une semaine, laissant pendant un temps égal une légère induration, au niveau de laquelle la peau reste pigmentée.

La réaction locale est souvent accompagnée d'une réaction générale, mais il n'y a aucun parallélisme entre l'intensité de la réaction locale et de la réaction générale.

La réaction locale s'observe surtout après la deuxième injection d'anatoxine. Après la première injection, on observe environ 20 p. 100 de réactions locales, avec seulement 2 p. 100 de réactions fortes. Après la deuxième injection, on note environ 40 p. 100 de réactions locales avec 2 p. 100 environ de réactions fortes. Après la troisième injection, les réactions sont moins fréquentes même qu'après la première.

La réaction générale est caractérisée par de la fièvre, ac-

compagnée de malaise, d'inappétence, d'état nauséux, parfois même de vomissements.

Légère, la réaction thermique oscille entre 37 et 38 degrés.

Forte, elle dépasse 39 degrés, pouvant atteindre 40 degrés. Elle commence environ douze heures après l'injection, atteint son maximum à la trentième heure et disparaît en trois ou quatre jours par une descente en lysis.

Ces réactions thermiques sont surtout marquées après la deuxième injection. C'est à la deuxième injection que les réactions sont le plus nombreuses et le plus fortes.

Les réactions consécutives à la vaccination antidiphthérique, que ce soient des réactions locales ou générales, sont très rares dans le jeune âge et se produisent assez rarement au-dessous de cinq ans. On les observe surtout chez les enfants au-dessus de cet âge; elles sont d'autant plus fréquentes et d'autant plus fortes que le sujet est plus âgé.

Au cours de vaccinations pratiquées par Martin, Loiseau et Lafaille à l'Ecole primaire de Vitry-sur-Seine, en octobre 1926 et en novembre 1927, ces auteurs ont noté une absence complète de réaction générale ou locale chez les enfants de 2 ans 1/2 à 5 ans (section maternelle).

Les réactions qu'ils ont observées se sont produites pour le plus grand nombre chez les enfants de 10 à 12 ans. Au cours de la deuxième injection d'anatoxine, ils eurent deux réactions moyennes chez les élèves ayant de 6 ans 1/2 à 11 ans, et dix réactions moyennes chez les élèves ayant de 10 à 12 ans. Toutes les réactions fortes (de 0,6 à 4 p. 100) ont été observées chez des enfants de 10 à 12 ans.

A l'Ecole primaire supérieure de Vitry, chez des élèves de 12 à 16 ans, ils ont noté :

23,7 p. 100, dont 9,3 p. 100 de réactions fortes à la première injection;

26,1 p. 100, dont 4,7 p. 100 de réactions fortes à la deuxième injection;

21 p. 100, dont 2 p. 100 de réactions fortes à la troisième injection.

A l'Ecole normale d'instituteurs d'Arras, chez des sujets ayant de 16 à 20 ans, on note :

A la première injection :

46 p. 100 de réactions moyennes;

4 p. 100 de réactions fortes;

A la deuxième injection :

73 p. 100 de réactions moyennes;

9,7 p. 100 de réactions fortes;

A la troisième injection :

70 p. 100 de réactions faibles.

Nous voyons donc que les réactions consécutives aux injections d'anatoxine sont beaucoup plus fréquentes et beaucoup plus marquées à mesure qu'on vaccine des sujets plus âgés.

Chez les convalescents de diphtérie, les réactions sont particulièrement fortes et fréquentes. A la Clinique médicale infantile de Bordeaux, lorsqu'on fit les premiers essais de vaccination, on vaccinait les enfants qui avaient eu une diphtérie dès le début de leur convalescence, afin que l'immunité due à l'anatoxine soit établie lorsque finirait celle passagère due au sérum. Mais on s'est aperçu que cette pratique amenait des réactions très fortes chez la plupart des sujets vaccinés. A l'heure actuelle, on attend un mois environ après la guérison, et les réactions sont moins marquées.

MM. Darré, Loiseau et Lafaille ont fait les mêmes remarques et rapportent plusieurs cas dans lesquels ils ont observé des réactions locales et générales très fortes ayant duré plusieurs jours.

Il est à remarquer que les sujets qui font des réactions à la suite d'injections d'anatoxine ont une anatoxi-réaction positive.

L'anatoxi-réaction de Zoeller est une intradermo-réaction pratiquée à l'aide de 2/10 de cc. d'une anatoxine diluée à 1 p. 100. Elle se traduit par une rougeur diffuse qui apparaît

vingt-quatre heures après l'inoculation et disparaît le lendemain.

L'anatoxi-réaction, lorsqu'elle est positive, indique que le sujet n'est plus neuf à l'égard du bacille diphtérique. qu'il a eu dans son passé des contacts avec lui. Elle représente un état de sensibilité aux protéines du bacille diphtérique. Pour Zoeller, elle atteste un état d'immunité incomplète qu'il appelle allergie.

Cette réaction est trouvée fortement positive chez 80 p. 100 des convalescents d'angine diphtérique. Elle décline ensuite, pour devenir lentement négative.

La réaction existe en dehors de la diphtérie. Elle semble alors en relation avec des contacts antérieurs du sujet avec le bacille, et, dans l'ensemble, l'anatoxi-réaction est plus fréquente à mesure qu'on la pratique chez des sujets plus âgés.

Nous pouvons donc considérer les réactions consécutives aux injections d'anatoxine comme des réactions de choc protéique dues à la présence dans l'anatoxine de certaines protéines spécifiques.

Il nous faut signaler que chez les tuberculeux les réactions sont plus fréquentes et plus fortes que chez les sujets sains.

A l'Hôpital des Enfants du Bouscat, M. le Professeur Cruchet en a observé un cas particulièrement fort chez une enfant de 8 ans, atteinte de mal de Pott dorso-lombaire, soignée dans le service du Docteur E. Papin.

L'enfant R... (M.), âgée de 8 ans, reçoit au début d'octobre une injection d'anatoxine de $1/2$ cc. Elle fait une réaction locale très légère.

Trois semaines après, on fait la deuxième injection d'anatoxine de 1 cc. Dix heures après la piqûre l'enfant se plaint de douleurs au point d'inoculation. On n'y porte pas attention, pensant que tout se passera comme lors de la première injection. Le lendemain matin, l'enfant a des douleurs très violentes dans le bras et dans l'articulation scapulo-humérale correspondante; les mouvements du bras sont impossibles.

La température est à $39^{\circ} 5$. L'enfant a des vomissements et se plaint de céphalée.

La nuit, le sommeil est impossible. On immobilise le bras et on met des compresses chaudes.

L'œdème augmente dans les jours qui suivent. Il s'étend bientôt à tout le bras et à l'épaule.

Les vomissements cessent dès le deuxième jour.

Dès le troisième jour, la température tombe à $37^{\circ} 5$. Le quatrième jour, les douleurs sont moins vives. L'œdème commence à diminuer. L'enfant peut se reposer.

L'œdème et les douleurs s'atténuent dans les jours qui suivent.

Une semaine environ après l'injection d'anatoxine, tout est rentré dans l'ordre.

La plus grande fréquence des réactions chez les tuberculeux n'a rien de surprenant, car ce sont des sujets sensibles à toute injection de protéines.

Les réactions locales et générales seront évitées en grande partie en vaccinant les enfants avant 5 ans et en s'abstenant de vacciner les convalescents de diphtérie.

ACCIDENTS DE LA VACCINATION ANTIDIPHTERIQUE PAR L'ANATOXINE

A côté des réactions relativement assez fréquentes dont nous venons de parler, dont la durée ne dépasse en général pas trois jours et ne laissent pas après elles de séquelles, on peut voir survenir, après la vaccination par l'anatoxine, des accidents très graves. Ils sont, il est vrai, exceptionnels.

En dehors des cas que nous rapportons plus loin, il a été signalé des cas d'érythème plus ou moins accentués qui n'ont duré que quelques jours.

A Lyon, on a noté au cours de vaccination dans les écoles maternelles deux cas de paralysie complète des membres inférieurs. Ces paralysies ont été tout à fait passagères et n'ont duré que trois jours.

A Bordeaux, M. le Docteur M. Traissac nous a dit qu'il avait vu dans sa clientèle un cas d'érythème nouveau survenu quelque temps après la vaccination par l'anatoxine. Il n'est d'ailleurs pas certain que cet accident soit consécutif à la vaccination.

Nous rapportons plus loin huit accidents; tous furent graves, un fut mortel.

Nous avons classé les accidents en :

- 1° Accidents rénaux;
- 2° Accidents hémorragiques;
- 3° Coïncidence d'une granulie et d'une vaccination antidiphtérique par l'anatoxine.

Nous rapportons tout d'abord une observation dans laquelle on n'a noté aucun accident à la suite de deux injections sous-cutanées, faites à vingt-quatre heures d'intervalle, de 100 cc. et de 50 cc. d'anatoxine.

Nous avons tenu à la mettre au début de ce chapitre pour montrer que les accidents que l'on a observés à la suite de la vaccination antidiphtérique ne sont pas dus à un reste de toxicité de l'anatoxine.

Il n'a été observé chez ce sujet aucun signe de néphrite ou de congestion rénale, aucun signe de paralysie diphtérique.

OBSERVATION I (Inédite).

(Due à l'obligeance de MM. les Docteurs AUBERTIN et P. BOUDOU).

Il s'agit d'un jeune ouvrier de 21 ans, qui fit appeler son médecin le 21 septembre 1931 dans l'après-midi, parce qu'il souffrait d'une angine.

A l'examen on notait : une rougeur diffuse du voile du palais et de ses piliers, des amygdales et du pharynx; et sur les côtés du pharynx et tout autour de la luette, qui était comme engainée, se trouvait un enduit blanc jaunâtre assez adhérent. Les ganglions cervicaux étaient peu volumineux, mais sensibles. La température était modérée. Devant ce tableau peu inquiétant, le confrère se contenta de faire un prélèvement et de prescrire gargarismes et badigeonnages usuels.

Le lendemain, 22 septembre, arriva la réponse de l'Institut Pasteur de Bordeaux : présence de bacilles diphtériques longs, avec streptocoques. L'état général du malade était stationnaire; température, 37° 8. Mais l'enduit pharyngé était plus épais et plus blanc, donnant l'aspect de fausses membranes. Les amygdales commençaient à se couvrir également. La déglutition était douloureuse, la voix un peu nasonnée, l'adénopathie cervicale plus sensible.

L'injection de sérum s'imposait. On envoya chercher 20 flacons chez un pharmacien voisin et 100 cc. furent aussitôt administrés sous la peau de l'abdomen. Le malade accusa une légère réaction,

douloureuse localement, mais surtout très rapidement se produisit un véritable choc : la face devint pâle, les traits étaient tirés, le pouls irrégulier et incomptable. Les pupilles dilatées et quelques coliques se produisirent. Ces divers troubles disparurent rapidement. Mais toute la journée le malade se sentit abattu. La température d'ailleurs monta à 40 degrés et la nuit fut particulièrement agitée.

Cependant, le 23 septembre au matin, une amélioration importante pouvait être observée. Les fausses membranes du pharynx et des amygdales avaient disparu; seule la luette restait entourée d'une gaine blanc-jaunâtre adhérente. Le pouls était excellent. La température était à 38 degrés. Le malade avait émis 1 litre d'urines un peu foncées. Pas d'albuminurie. Cinq nouveaux flacons de 10 cc. furent à nouveau injectés.

Aussitôt après l'injection, il se produisit encore un peu de pâleur et d'agitation du pouls. Mais le choc fut cette fois minime et sans conséquence, bien que le malade ressentit encore une grande lassitude pendant la journée.

Le 24 au matin, état excellent. Localement les derniers vestiges de fausses membranes se détachaient aisément. Le facies était très bon. La température était à 37 degrés; les urines, abondantes et claires, toujours sans albumine. Au niveau de la première piqûre existait une plaque œdémateuse et rouge de 40 centimètres de rayon.

Tout semblait indiquer que le sérum antidiphthérique avait eu son effet salubre habituel. Pourtant, quelle ne fut pas la stupéfaction du médecin lorsque, regardant par hasard les étiquettes des flacons non utilisés, il s'aperçut qu'ils ne contenaient point de sérum, mais de l'anatoxine antidiphthérique, délivrée en ampoules de 10 cc. pour vaccination collective. Interrogé, le pharmacien répondit qu'il n'avait pas de sérum et qu'il avait pensé que l'anatoxine pouvait le remplacer.

Ainsi le malade avait reçu en deux jours, au cours d'une diphthérie de moyenne gravité, 150 cc. d'anatoxine antidiphthérique sous la peau.

Cette erreur ne comporta cependant aucune suite fâcheuse. La

guérison se produisit rapidement et normalement. On ne nota même pas d'albumine dans les urines.

1° Accidents rénaux.

Ce sont les accidents rénaux qui sont le plus fréquemment observés après la vaccination antidiphtérique. Ils peuvent aller de la congestion simple jusqu'à la néphrite.

Dans les observations I, II, III, V, il s'agit de congestion rénale subite. Le pronostic paraît bon, mais le rein peut rester sensibilisé.

Dans l'observation IV, les accidents ont été beaucoup plus sérieux. L'œdème est le principal et le premier symptôme. Il occupe la place de premier plan. Il peut s'accompagner d'ascite, d'hydrothorax. Il est durable, sujet à de brusques retours. L'albuminurie est considérable et persiste durant des mois à un taux élevé. La lésion rénale semble importante et durable. Il est possible que le sujet soit atteint de néphrose lipoïdique.

Pour expliquer les accidents qu'il a observés, A. Dufourt a émis l'hypothèse suivante : « La toxine diphtérique a un pouvoir congestionnant sur les viscères, et en particulier sur le rein. L'anatoxine ne semble pas avoir perdu tout effet rénal. Elle renferme, d'autre part, un peu de formol, auquel la circulation sanguine des reins ne semble pas indifférente. »

L'observation que nous rapportons plus haut exclut cette hypothèse. Comment admettre, en effet, que 1 cc. 5 d'anatoxine puissent, chez un sujet qui a des reins fonctionnant bien, produire des accidents semblables à ceux qu'a rapportés A. Dufourt, alors que 150 cc. d'anatoxine n'ont donné lieu à aucun accident, même léger.

Nous pensons que les sujets chez qui ces accidents ont été observés présentaient une fragilité rénale.

Aussi, et c'est l'avis de A. Dufourt, il est nécessaire de vérifier le fonctionnement rénal avant de procéder à la vaccination. En principe, il conviendrait de refuser la vaccina-

tion aux sujets qui ont eu dans leur passé, même lointain, une atteinte de néphrite, à ceux même qui ont une albuminurie fonctionnelle ou un fonctionnement rénal défectueux.

OBSERVATION I

(HALLÉ, *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, 10 nov. 1930.)

Une fillette de 4 ans reçoit le matin, vers 10 heures, sa seconde injection d'anatoxine. A 2 heures, sa famille remarque que ses urines sont sanguinolentes et la conduit à l'Hôpital des Enfants malades, où elle est reçue dans mon service.

Pendant trois jours, les urines furent très hémorragiques; il y eut de la fièvre, mais une fièvre modérée, puis retour assez rapide des urines à l'état normal. Jamais l'état général ne fut grave. Il n'y eut pas d'anasarque. La guérison a été complète et assez rapide.

OBSERVATION II.

(MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, *Bull. Inst. Pasteur*, sept. 1928.)

Enfant de l'école Doissau. A la suite d'une première injection d'anatoxine accompagnée d'une assez forte réaction ($38^{\circ}6$), a eu une hématurie ayant duré trois jours. Un accident semblable s'était déjà produit chez ce sujet quatre ans auparavant, à la suite d'une course à bicyclette de 150 kilomètres.

OBSERVATION III.

(A. DUFOURT, Soc. méd. des hôp. de Lyon, 9 avril 1929.)

X... (P.), 26 ans, étudiant en médecine, est vacciné, en décembre 1927, avec 1 cc. d'anatoxine. La vaccination a lieu un peu avant midi. Presque de suite après, survient une céphalée assez intense et de la fièvre. A 2 heures de l'après-midi, le jeune homme, très fati-

gué, se couche. Il a 39 degrés. Le soir, à 6 heures, la fièvre est à 40 degrés. Des douleurs lombaires, aiguës, surviennent et vont durer plusieurs jours. La nuit est agitée, avec des accès de délire. Vers 2 heures du matin, miction assez pénible de 200 cc. de sang à peu près pur. A cette hématurie succède une anurie absolue qui va durer trente-six heures. Elle est accompagnée de violentes douleurs lombaires, de céphalée intense, de fièvre à 40 degrés. Pas de vomissements. Le surlendemain, l'anurie cesse. Le malade émet à diverses reprises de faibles quantités d'urine bouillon de bœuf avec énorme albuminurie.

Les jours suivants, les douleurs de rein se calment, la fièvre tombe peu à peu, l'albuminurie a décru lentement et a disparu au bout de quinze jours. Elle est réapparue ultérieurement à l'occasion de petites infections rhéno-pharyngées ou de grippe légère. Les reins sont restés fragiles. Il n'y a jamais eu d'œdème et de rétention chlorurée.

OBSERVATION IV.

(A. DUFOUT, Soc. méd. des hôp. de Lyon, 9 avril 1929.)

P... (M.), 19 ans, étudiant, vacciné contre la diphtérie le 30 septembre, le 15 octobre et le 30 octobre 1928. Bonne santé habituelle. N'a jamais eu d'albumine. La première dose est bien tolérée apparemment. Après la deuxième injection survient immédiatement un léger œdème de la face et des jambes, qui dure deux jours. Pas de fièvre, pas de malaise précis. On ne regarde pas les urines. La troisième dose, qui fut de 1 cc. 5 provoqua, dans les heures qui suivirent, un œdème progressif. Le lendemain, il y avait une bouffissure formidable du visage et des membres inférieurs. On constate qu'il y a 7 à 8 grammes d'albumine. Les urines sont rares : 300 cc. par vingt-quatre heures. Le jeune homme est mis au lit et à la cure de réduction des liquides. Malgré cela et le traitement habituel des néphrites, l'œdème ne commence à diminuer que le dixième jour. A ce moment, l'albumine est descendue à 2 grammes. On augmente la boisson, on donne du lait et des légumes verts, l'albumi-

nurie persiste au même taux de 2 grammes. Les œdèmes ayant à peu près totalement disparu, le convalescent se remet à marcher pour la première fois fin décembre. Quelques jours après, il sort et refait, à cette occasion, une nouvelle poussée d'œdèmes énormes, sans que l'albuminurie dépasse le taux, qui semble à peu près fixe, de 2 grammes. Cette fois, la bouffissure du visage est telle que la physionomie est déformée et que l'on a peine à voir les yeux. Les jambes, le ventre, sont œdématisés fortement. Il y a de l'ascite et un peu d'hydrothorax. Le 10 janvier, frissons, fièvre à 40 degrés, cœur rapide, défaillant. On donne de la digitale et de la théobromine. Les œdèmes disparaissent à peu près complètement.

Actuellement, soit quatre mois et demi après la vaccination, il persiste une albuminurie de 2 grammes, insensible au traitement et au repos, un œdème léger des malléoles de la face interne des cuisses et de la paroi abdominale, des frottements pleuraux aux bases des poumons (restant de l'hydrothorax). La diurèse est un peu insuffisante, les urines sont foncées. Pas de signe d'azotémie. Pas de bruit de galop. Pas de vomissements. Pouls 108, régulier. Foie de dimension normale.

OBSERVATION V.

(MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE, *Bull. Institut Pasteur*, sept. 1928.)

Le lendemain de la deuxième injection d'anatoxine, réaction locale, température à 38° 4 et hématurie assez abondante. Le surlendemain, les urines sont devenues incolores mais troubles, avec un peu d'albumine. La température était devenue normale. Une cuti-réaction à la tuberculine, pratiquée quelques jours plus tard, s'est montrée positive. L'état général, par la suite, s'est montré satisfaisant.

2° Accidents hémorragiques.

Nous rapportons dans ce chapitre deux cas de purpura hémorragique. Debré a discuté, à l'occasion de ces deux observations, qu'il considère comme des purpura allergiques ou

anaphylactiques où s'associent un syndrome purpurique et des signes de la maladie du sérum, les différentes hypothèses capables d'expliquer ces accidents. Il pense que les accidents hémorragiques peuvent être dus soit à l'anatoxine diphtérique et aux protéines des germes eux-mêmes, soit aux protéines du bouillon milieu où la culture a été réalisée, soit enfin aux différents germes aérobies ou anaérobies qui ont cultivé dans la viande destinée au bouillon de culture.

OBSERVATION I.

(PAISSEAU et DUCAS, *Bull. de la Soc. de pédiatrie*, 10 nov. 1930.)

Purpura hémorragique consécutif à la vaccination antidiphtérique.

L'enfant R... (Georges), âgé de 8 ans, entre d'urgence à l'Hôpital Hérold, le 23 juin 1930, pour une épistaxis abondante et des vomissements sanglants survenus au cours d'une vaccination scolaire par l'anatoxine diphtérique.

L'histoire des accidents peut se résumer de la façon suivante : Alors que la première injection d'anatoxine, pratiquée à l'école selon les règles ordinaires, ne produit aucun malaise, la seconde est suivie de légers troubles; outre des douleurs dans l'épaule et le bras, l'enfant se sent fatigué et mal en train; le mardi 16 juin, à la suite d'une promenade au grand soleil, il présente au retour un assez abondant saignement de nez et les parents remarquent à cette occasion la présence de petites taches rouges sur les bras; cependant ils ne s'en inquiètent nullement; il n'est pas fait part de ces accidents au vaccinateur et l'enfant reçoit le lendemain sa troisième piqure.

Les jours suivants, les parents auraient observé sur les jambes des bleus assez étendus, qu'ils attribuent à des coups; il est d'ailleurs assez difficile de faire préciser le moment exact d'apparition de ces placards ecchymotiques. L'enfant continue à jouer; mais le vendredi 20 juin, ses gencives se mettent à saigner avec persistance; la mère, que cette gingivorragie finit par inquiéter, conduit

l'enfant à son médecin qui note, outre l'existence des ecchymoses, un piqueté purpurique sur l'avant-bras, et conseille de montrer le malade à un dentiste qui procède à une extraction dentaire qui n'est suivie d'aucune hémorragie.

Le samedi et le dimanche, l'enfant est seulement un peu pâle et fatigué, mais le lundi 23 juin il est pris au réveil d'un très abondant saignement de nez; il pâlit, devient dyspnéique et vomit un liquide noirâtre. Après un arrêt momentané, l'épistaxis reprend avec une intensité nouvelle; il est conduit d'urgence à l'hôpital et vomit des matières filantes noirâtres contenant du sang coagulé.

La pâleur est impressionnante, le sujet semble saigné à blanc, les lèvres sont complètement décolorées, le teint cireux, la respiration est rapide et superficielle, le pouls presque incomptable, hypotendu et filant.

On remarque sur les téguments de larges et nombreux placards ecchymotiques d'âge différent; les uns anciens, de coloration jaune violet, bleue ou noirâtre; d'autres plus jeunes, rouge violacé. Ces ecchymoses sont surtout abondantes aux membres inférieurs, mais on en retrouve aux avant-bras et aux coudes, en particulier à la région cubitale droite, ainsi que dans la région lombaire, au voisinage du rachis. Leur taille atteint la dimension d'une pièce de 1 franc à une pièce de 5 francs; sans relief, non douloureux, ces éléments éruptifs ont tous les caractères du purpura à grandes ecchymoses.

Il existe d'ailleurs sur la partie inférieure de l'avant-bras droit, au cou et sur l'abdomen un léger piqueté punctiforme. Il faut encore noter sur le genou gauche une petite plaie infectée et croûteuse entourée d'une petite zone hémorragique consécutive à une chute datant de quinze jours qui suppurerait et saignerait légèrement depuis cette date.

L'examen complet du malade est rendu difficile par la gravité de son état. On note cependant l'intégrité des différents organes, exception faite cependant pour le cœur, dont les bruits sont extrêmement rapides et assourdis, mais cependant réguliers. La rate est percutable, mais non palpable. Enfin à l'examen de la gorge, on voit des amygdales tuméfiées, présentant de petites ulcérations dis-

séminées à leur surface, non recouvertes d'enduit, mais d'aspect brunâtre et sanguinolent. L'ensemble de la muqueuse bucco-pharyngée est rouge et enflammée.

L'état de l'enfant, presque insensible, respirant difficilement, dont le pouls devenait de plus en plus filiforme et incomptable et les bruits du cœur imperceptibles, décide de tenter de suite une transfusion sanguine qui est précédée d'une injection d'anthéma. On injecte dans la veine 60 cc. de sang citraté et 20 cc. dans le muscle. L'enfant semble mourant au moment de l'injection.

Cependant, trois heures après, la face s'est légèrement recolorée; il peut parler, mais reste oppressé, les bruits cardiaques sont mieux frappés, il peut ingérer de la boisson. On procède alors à un examen du sang qui donne les résultats suivants :

Globules rouges, 2.250.000;

Globules blancs, 10.000.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires, 75 p. 100;

Mononucléaires, 18 p. 100;

Lymphocytes, 7 p. 100;

Pas d'hématies nucléées ni de myélocytes

Hémoglobine, 60 p. 100.

Wasserman négatif.

Pas d'albuminurie.

L'enfant prend une ampoule d'hépatol et de protoxalate de fer qui va être donnée quotidiennement avec 200 grammes de foie de veau et 4 grammes de chlorure de calcium.

Le 24, l'état est complètement modifié, les lèvres sont recolorées, le pouls normal et bien frappé, il n'y a plus de dyspnée, l'enfant réclame à manger.

Un nouvel examen du sang donne les résultats suivants :

Temps de saignement, 3 minutes $1/2$;

Temps de coagulation, 7 minutes;

Caillot rétractile;

Signe du lacet négatif.

Une évacuation intestinale donne une selle abondante, noir goudron, manifestement sanglante; dans la nuit, évacuation de même nature. Les selles sont redevenues normales le 25.

L'interrogatoire des parents permet de recueillir les renseignements suivants :

Cet enfant n'a jamais été très robuste, la première enfance est normale, mais à 1 an une coqueluche en a fait un tousseur et à 7 ans une rougeole provoque une broncho-pneumonie. A plusieurs reprises, il a été examiné au dispensaire d'hygiène sociale d'Auber-villiers qui nous communique les renseignements suivants : cuti-réaction à la tuberculine positive en 1926; à la radioscopie, médiastin partiellement obscur dans son tiers inférieur, faisant conclure à une adénopathie inactive, séjour en préventorium en 1928. Bronchites en août et octobre 1928. Toutefois, en dehors d'une assez abondante épistaxis à l'âge de 4 ans, il est impossible de relever aucun accident hémorragique dans le passé de ce malade.

Nous avons fait une enquête sur la santé des parents; elle nous a donné les renseignements suivants :

Le père est bien portant, l'examen du sang ne permet de relever aucun trouble du temps de saignement ni de coagulation, qui sont sensiblement normaux, mais un léger état d'anémie (hémoglobine, 72 p. 100).

La mère est entièrement normale au point de vue sanguin; temps de saignement, temps de coagulation, numération globulaire, signe du lacet, mais elle a été soignée au dispensaire pour de petites hémoptysies matinales; ayant maigri, il y a quelques mois, un examen radiologique et une analyse de crachats ont été faits, mais elle n'a pas été en chercher le résultat. Cependant, un examen radiologique pratiqué à Héroid n'a pas montré d'atteinte pulmonaire notable. Elle aurait eu à 18 ans une importante métorrhagie.

Le Wassermann est négatif chez le père et la mère.

L'évolution semble se poursuivre normalement et l'enfant quitte l'hôpital le 12 juillet en bon état de santé apparent.

Cependant, en raison de ses antécédents, un examen radiologique a été pratiqué avant son départ. Il a été résumé par M. Laquerrière dans la note suivante :

« Masse hilare droite, et probablement ancienne, sur le poumon droit; multiples petites marbrures et petites taches. Sur le poumon gauche, assez fortes arborescences partant du hile et présentant des régions très opaques. »

L'enfant est révu le 18 juillet : Son aspect est sensiblement normal et il a repris son existence habituelle. Cependant, l'examen du sang montre une diminution des globules rouges, avec tendance à la mononucléose :

Globules rouges, 3.296.000;

Globules blancs, 6.660;

Polynucléaires, 54 p. 100;

Eosinophiles, 3 p. 100;

Mononucléaires, 30 p. 100;

Lymphocytes, 0;

Formes de transition, 1 p. 100;

Hémoglobine, 75 p. 100.

Cuti-réaction positive à la tuberculine, négative à l'anatoxine.

Malgré l'administration régulière du foie de veau lorsque l'enfant revient le 21 juillet, quoique son apparence soit normale, on constate encore l'existence d'un piqueté purpurique sur le thorax et une ecchymose sur un bras. Le syndrome purpurique ne semble donc pas enrayé plus d'un mois après le début des accidents. En effet, si les temps de saignement et de coagulation ne sont pas sensiblement modifiés, le signe du lacet est fortement positif.

Toutefois, le 7 octobre, l'état général de l'enfant semble parfait; il a bien présenté, au début de l'été, une petite ecchymose dont il ne reste aucune trace, mais aucun accident hémorragique ne s'est plus reproduit. On peut seulement retrouver comme reliquat de la poussée purpurique un signe du lacet extrêmement discret, à peine positif, et un taux de l'hémoglobine sanguine, légèrement inférieur à la normale, à 80 p. 100. Cette évolution donne à penser que l'évolution se poursuivra vers une guérison complète et qu'il n'existait pas antérieurement de tare sanguine notable.

OBSERVATION II.

(R. DEBRÉ, *Bull. de la Soc. de pédiatrie de Paris*, 10 nov. 1930.)

Un enfant de 4 ans, examiné avec le Docteur Guyonnaud, a présenté, le lendemain d'une injection d'anatoxine diphtérique, un syndrome caractérisé par l'association de fièvre, de taches purpuriques, de néphrite hémorragique, d'un érythème ayant le caractère d'un érythème marginé aberrant, enfin des douleurs articulaires et des adéno-mégalies. Sans être alarmant, l'état général de l'enfant fut assez mauvais pendant quelques jours, puis peu à peu les différents symptômes disparaissent et tout rentre dans l'ordre.

3° Coïncidence de granulie et d'une vaccination antidiptérique à l'anatoxine.

Beaucoup plus grave est le cas de granulie que nous rapportons dans cette observation. Si des accidents de ce genre se répétaient, ils jetteraient le discrédit sur une méthode de vaccination qui a fait ses preuves.

Il s'agit dans cette observation d'une jeune fille de 16 ans qui, entâchée de tuberculose, a fait, quelques jours après une injection d'anatoxine, une granulie. Est-ce bien l'anatoxine qui est la cause de cet accident ou s'agit-il d'une simple coïncidence? C'est ce que nous nous sommes demandé.

Nous avons essayé de nous rendre compte si l'anatoxine était capable de déterminer chez un tuberculeux un état de moindre résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse et était susceptible de provoquer une aggravation des lésions.

A cet effet, nous avons voulu voir si chez un tuberculeux dont la cuti-réaction est positive l'injection d'anatoxine peut rendre dans les jours qui suivent la cuti-réaction négative. Cela prouverait que l'état d'allergie du sujet que traduit la cuti-réaction positive s'est transformé en état d'anergie, état

de moindre résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.

Nous avons procédé, à la Clinique médicale de Bordeaux, dans le service de M. le Professeur Cruchet, à la vaccination de 13 enfants tuberculeux à cuti-réaction positive.

Le lendemain de l'injection, chez 5 d'entre eux, nous avons fait des cuti-réactions.

Chez 3 autres, les cuti-réactions ont été faites deux jours après l'injection.

Chez 3 autres, les cuti-réactions ont été faites trois jours après l'injection.

Chez les 2 derniers, une semaine après.

Chez tous nous avons constaté que la cuti-réaction était restée positive.

Nous pensons donc que l'anatoxine ne détermine pas chez un tuberculeux une aggravation des lésions. Nos expériences sont cependant beaucoup trop limitées pour nous permettre de l'affirmer.

OBSERVATION.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur FONTAN.)

M... (L.), jeune fille de 16 ans. En juin 1930, se sent fatiguée; appétit diminué; a maigri de trois kilos en un mois. Par hasard, on s'aperçoit qu'elle a tous les soirs de la température, 38 à 38°2. Elle est mise au lit et observée. La température persiste entre 37°5 et 38°5 pendant une quinzaine de jours.

Au point de vue intestinal et urinaire, rien à signaler.

Seul signe anormal : A plusieurs reprises; crise de gêne respiratoire rappelant l'asthme, avec sifflements à l'auscultation au niveau du sommet gauche. Il semble même qu'il existe à ce niveau un peu de submatité et quelques râles fins.

A la radio, ombres hilaires très marquées du côté droit. Pas de signes apparents du côté du parenchyme.

La fièvre tombe au bout d'une quinzaine de jours. La malade part à la campagne. Sous l'influence du repos, de l'aération et

d'un bon régime; elle augmente de 5 kilos en deux mois. Elle revient à Bordeaux en octobre et reprend ses études au lycée.

La famille ayant demandé que la jeune fille soit vaccinée en même temps que sa petite sœur contre la diphtérie à cause de la susceptibilité particulière de ses amygdales, on procède à la première injection d'anatoxine le 3 décembre 1930. Cette première injection n'est suivie d'aucune réaction.

Le 25 décembre 1930, on fait la deuxième injection.

Les premiers jours de janvier, on note un peu de fatigue et de température vespérale.

Le 14 janvier 1931, on fait la troisième injection d'anatoxine.

Dès le 20 janvier, de temps en temps, vers 6 heures du soir, température à 38 degrés. En même temps, anorexie marquée. La malade maigrit.

Elle se couche le 29 janvier. La température est à 39 degrés.

A l'auscultation, quelques frottements pleuraux à la base gauche.

Depuis cette date, température persistante, évoluant entre 38°5 et 40 degrés, avec sueurs, pâleur, toux légère. Apparition de la dyspnée les premiers jours de mars 1931. Morte de granulie pulmonaire le 12 mars.

Dans les antécédents personnels de cette malade, nous relevons des poussées d'adénoïdite fréquentes dans le tout jeune âge. Rougeole à 6 ans. Réglée à 13 ans.

Jusqu'à l'âge de 14 ans, est restée chétive; à partir de cette époque, elle grandit et grossit.

Sa grand'mère est morte en 1920 de tuberculose aiguë.

Ses trois sœurs et son frère sont chétifs, sans signes apparents de bacillose.

CONCLUSIONS

I. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique donne lieu assez souvent à des réactions, qu'on évitera en grande partie en vaccinant avant la cinquième année et s'abstenant de vacciner les convalescents de diphtérie.

II. — Les accidents sont exceptionnels et ne sauraient être rapportés à la persistance d'une trace de poison diphtérique dans l'anatoxine.

III. — Le rein semble être l'organe le plus sensible à l'anatoxine, aussi doit-on s'assurer de son bon fonctionnement chez le sujet que l'on va vacciner.

IV. — Les tuberculeux ont des réactions plus fréquentes et plus fortes que les sujets sains, mais l'anatoxine ne semble pas chez eux amener une aggravation des lésions.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

Le Président,
R. CRUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 mars 1932.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- BOULANGER, PILLET, LELONG et LERÉBOULLET. — L'anatoxi-réaction de Zoeller chez l'enfant. *Presse médicale*, 22 oct. 1924, p. 835.
- CRUCHET. — Rapport sur la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. In *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, févr. 1928, p. 109.
- Les traitements actuels de la diphtérie. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 janv. 1929.
- DARRÉ, LOISEAU (G.) et LAFAILLE (A.). — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. *Bull. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 22 mai 1924.
- Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 juill. 1924, p. 1137.
- DAVIDOVICI (David). — Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique et à la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine. Thèse Paris, 1929.
- DEBRÉ. — Purpura hémorragique consécutif à la vaccination antidiphtérique. *Bull. de la Soc. de péd. de Paris*, 10 nov. 1930.
- DUBREUIL (G.). — Une épidémie de diphtérie. Vaccination systématique à l'anatoxine de Ramon. Arrêt subit de l'épidémie. *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 8 avril 1928, p. 228.
- DUFOURT (A.). — Accidents rénaux consécutifs à la vaccination antidiphtérique. Soc. méd. des hôp. de Lyon, In *Lyon médical*, 4 août 1929, p. 131

- ESTRADÈRE. — Prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités de nourrissons. Emploi de l'anatoxine. Thèse Bordeaux, 1929-1930.
- HALLÉ. — Un cas d'hématurie post-vaccinale. *Bull. de la Soc. de péd. de Paris*, 10 nov. 1930.
- LAFAILLE (A.). — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. Thèse Paris, 1926.
- LAFAILLE, LOISEAU (C.), MARTIN (L.). — L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine chez l'homme. Applications à la prophylaxie de la diphtérie. *Ann. de l'Institut Pasteur*, XLII, 28, p. 1010.
- Contrôle de l'immunisation antidiphtérique. *Arch. méd. chir. de Normandie*, n° 76, avril 1930, p. 90.
- LEREBOULLET. — Comment on prévient la diphtérie. La vaccination à l'anatoxine. *Concours médical*, n° 50, 9 déc. 1928, p. 3508.
- LEREBOULLET et JOANNON. — Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 mai 1925, p. 773.
- HOZER (C.), MOZER (M.), COFFUNO (E.). — Trois années de pratique de vaccination à l'hôpital maritime de Berck. *Journ. de méd. de Paris*, n° 6, 7 févr. 1929, p. 113.
- MOZER, PICHOT, DEBRÉ et RAMON. — Valeur et durée de l'immunité conférée par l'antitoxine diphtérique. Dosage de l'antitoxine dans le sérum des enfants vaccinés. *Bull. de l'Acad. de méd.*, CIII, 1930, p. 214.
- PAISSEAU et DUCAS. — Purpura hémorragique consécutif à la vaccination antidiphtérique.
- RAMON. — L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés. Ses applications. *Rev. neurol.*, 1928, p. 1504.
- L'anatoxine diphtérique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, XLII, 1928, p. 959.
- L'anatoxine diphtérique. Son application à l'immunisation active de l'homme et à la prophylaxie de la diphtérie.
- RAMON et DEBRÉ. — Sur la teneur en antitoxine spécifique des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique.
- ZOELLER. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique. *Soc. de biol.*, 24 mai 1924.

- ZOELLER. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 9 mars 1926.
- L'anatoxi-réaction. Soc. de biol., 27 juin 1924.
- L'anatoxi-réaction ou protéino-réaction révélatrice de l'allergie diphtérique. Soc. de méd. des hôp. de Paris, 4 juill. 1924, p. 1032.

